

UNIVERSITE DE PARIS – FACULTE DE MEDECINE

104

Année 1963

No

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

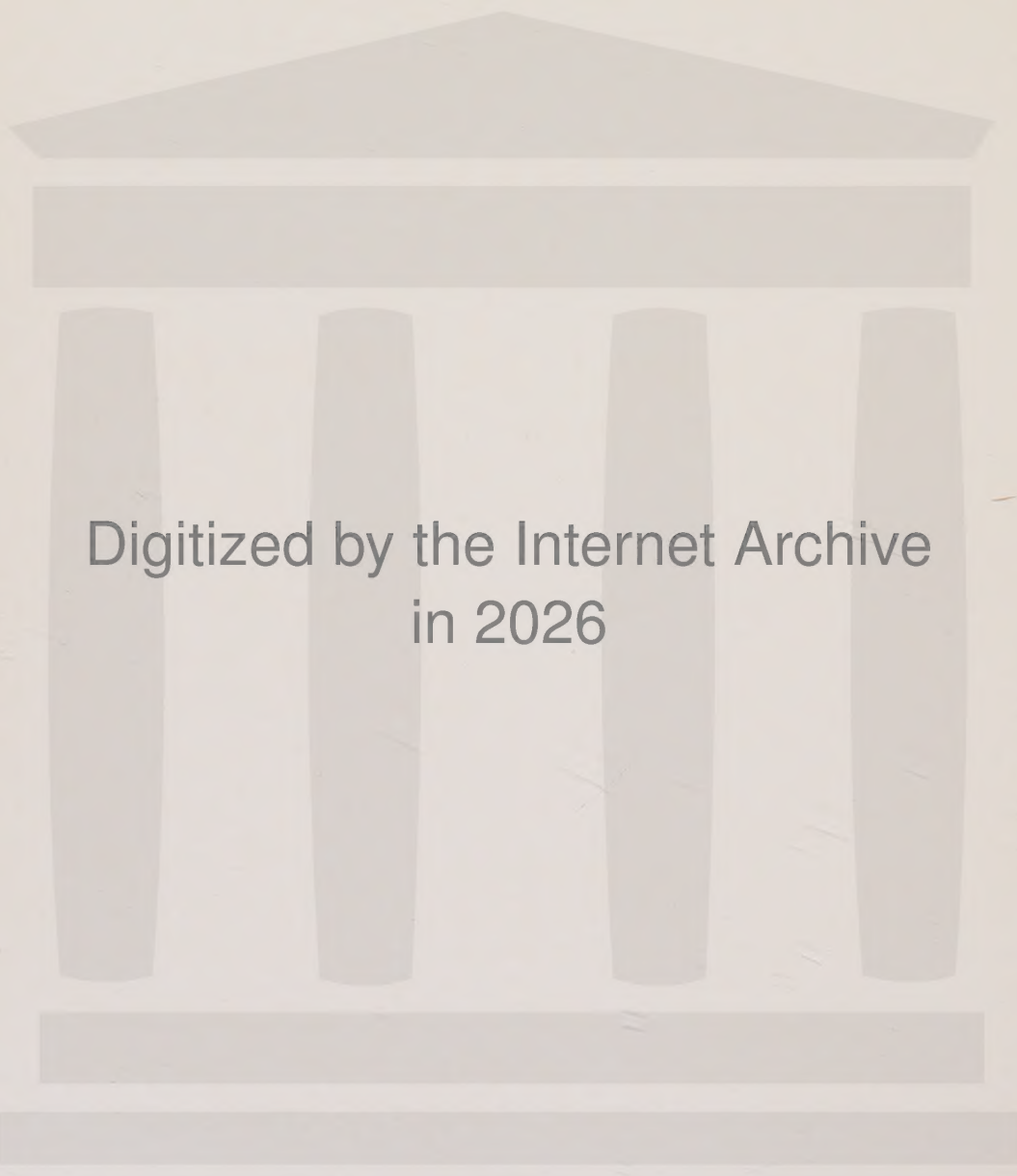
Pierre, Bernard LAM - QUANG - VINH

*Né le 1er Février 1933 à Saigon
(Sud Vietnam)*

Présentée et soutenue publiquement le 13 Février 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SYMPTOMATOLOGIE
NERVEUSE DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE
IMPORTANCE DIAGNOSTIQUE

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550205_0012

UNIVERSITE DE PARIS – FACULTE DE MEDECINE

Année 1963

No

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

par

Pierre, Bernard LAM - QUANG - VINH

*Né le 1er Février 1933 à Saigon
(Sud Vietnam)*

Présentée et soutenue publiquement le 13 Février 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SYMPTOMATOLOGIE
NERVEUSE DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE
IMPORTANCE DIAGNOSTIQUE

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE MEDICINE

Paris 1963

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE



CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA SYMPTOMATOLOGIE
NERVEUSE DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE
IMPORTANCE DIAGNOSTIQUE

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), DEBRE (R), FEY (B), GALLIARD (H), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAVIER (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONOD (R), MOUQUIN (M), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN LÉON BINET
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR . . . CORDIER (G)
2^e ASSESSEUR . . . CASTAIGNE

I — PROFESSEURS

1° — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
<i>Anatomie</i>	DELMAS (A)
<i>Anatomie pathologique</i>	DELARUE (J)
<i>Anesthésiologie</i>	BAUMANN (J)
<i>Biochimie médicale</i>	{ JAYLE (M.F.) SCHAPIRA (G)
<i>Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports</i>	CHAILLEY-BERT (P)
<i>Biologie médicale</i>	FAUVERT (R)
<i>Cancérologie médicale et sociale</i>	BERNARD (J)
<i>Embryologie</i>	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
<i>Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)</i>	JOANON (P)
<i>Histologie</i>	GIROUD (A)
<i>Hygiène et médecine préventive</i>	N.....
<i>Médecine du Travail</i>	DESOILLE (H)
<i>Médecine légale</i>	DEROBERT (L)

<i>Microbiologie (Bactériologie et virologie)</i>	FASQUELLE (R)
<i>Parasitologie</i>	BRUMPT
<i>Pathologie chirurgicale</i>	HUGUIER (J)
<i>Pathologie exotique</i>	N.....
<i>Pathologie expérimentale et comparée</i>	MERKLEN (F.P.)
<i>Pathologie médicale</i>	MILLIEZ (P)
<i>Pathologie respiratoire</i>	TURIAF (J)
<i>Pathologie et thérapeutique générales</i>	BOUDIN (G)
<i>Pharmacologie</i>	CHEYMOL (J)
<i>Physiologie</i>	{ BINET (L) BARGETON (D)
<i>Physiologie et pathologie obstétricale</i> .	
<i>Physique médicale</i>	{ DOGNON (A) DJOURNO (A)
<i>Radiologie médicale</i>	
<i>Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale</i>	DESGREZ (H)
<i>Thérapeutique</i>	N...
	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

<i>Biochimie médicale</i>	{ DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
<i>Biologie médicale</i>	
<i>Hygiène et médecine préventive</i> . . .	BOURLIERE (F)
<i>Pathologie chirurgicale</i>	DEPARIS (M)
<i>Pharmacologie</i>	LAURENCE (G)
<i>Physiologie</i>	LEVY (Mlle J)
<i>Physique médicale</i>	PARROT (J)
	KELLERSHOHN (L)

2° — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

<i>Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)</i>	REDON (H)
<i>Clinique cardiologique (Broussais)</i> . .	N...

MM.

<i>Cliniques chirurgicales</i>	<i>Beaujon</i> . . .	LORTAT-JACOB (J.L.)
	<i>Cochin</i> . . .	LEGER (L)
	<i>Hôtel-Dieu</i> . .	PATEL (J)
	<i>Pitié</i>	CORDIER (G)
	<i>Saint-Antoine</i>	GOSSET (J)
	<i>Salpêtrière</i> . .	SICARD (A)
	<i>Tenon</i>	OLIVIER (Cl)
	<i>Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)</i>	FEVRE (M)
	<i>Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)</i>	MERLE d'AUBIGNE (R)
	<i>Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)</i>	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
	<i>Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)</i>	MATHEY (J)
	<i>Clinique endocrinologique (Pitié)</i>	DECOURT (J)
	<i>Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)</i>	LAMY (M)
	<i>Clinique gynécologique (Broca)</i>	FUNCK-BRENTANO (P)
	<i>Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)</i>	DEGOS (R)
	<i>Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)</i>	CATHALA (J)
	<i>Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)</i>	MOLLARET (P)
	<i>Clinique des maladies mentales et de l'encephale (Sainte-Anne)</i>	DELAY (J)
	<i>Clinique des maladies métaboliques (Necker)</i>	HAMBURGER (J)
	<i>Clinique des maladies du sang (Broussais)</i>	MARCHAL (G)
	<i>Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)</i>	CASTAIGNE (P)
<i>Cliniques médicales</i>	<i>Boucicaut</i> . . .	LENEGRE (J)
	<i>Broussais</i> . . .	SOULIE (P)
	<i>Cochin</i>	JUSTIN-BESANÇON (L)
	<i>Cochin</i>	BROUET (G)
	<i>Hôtel-Dieu</i> . . .	BARIETY (M)
	<i>Lariboisière</i> . .	SEZE (S. de)

<i>Cliniques médicales</i>	<i>{ Pitié</i>	DREYFUS (G)
	<i>{ Saint-Antoine .</i>	KOURILSKY (R)
<i>Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) .</i>		DEBRAY (C)
<i>Clinique médicale propédeutique (Broussais)</i>		GENNES (L. de)
<i>Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)</i>		DEROT (M)
<i>Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) . . .</i>		DAVID (M)
<i>Clinique neurologique (Salpêtrière) . .</i>		GARCIN (R)
<i>Cliniques obstétricales</i>	<i>{ Baudelocque . .</i>	LACOMME (M)
	<i>{ Foch (Suresnes)</i>	MERGER (R)
<i>Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)</i>		VARANGOT (J)
<i>Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)</i>		RENARD (G)
<i>Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)</i>		AUBRY (M)
<i>Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)</i>		LELONG (M)
<i>Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)</i>		MARIE (J)
<i>Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)</i>		BERNARD (E)
<i>Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)</i>		MICHAUX (L)
<i>Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)</i>		COSTE (F)
<i>Clinique stomatologique (Pitié)</i>		DECHAUME (M)
<i>Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)</i>		ROUX (M)
<i>Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)</i>		LEMAIRE (A)
<i>Clinique toxicologique</i>		GAULTIER (M)
<i>Clinique traumatologique</i>		PADOVANI (P)
<i>Séméiologie médicale</i>		DOMART (A)

MM.

<i>Séméiologie et clinique chirurgicales</i> ..	POILLEUX (F)
<i>Clinique urologique (Necker)</i>	COUVELAIRE (R)
<i>Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)</i>	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

MM.

<i>Médecine</i>	{	BOUR (H)
		LHERMITTE (F)
		PEQUIGNOT (H)

II — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

<i>Anatomie</i>	{	CABROL (C)
		GOUINAUD (C)
		GILLOT (C)
		OLIVIER (G)
		GAUTHIER-VILLARS (Mlle P)
		pr.s.ch.
		ABELANET (R)
		BUSSER (F)
<i>Anatomie pathologique</i>	{	CHOMETTE (G)
		GOUYGOU (Ch) m.conf.
		NEZELOFF (Ch)
		ORCEL (L)
		PAILLAS (J)
<i>Anesthesiologie</i>	{	KERN (E)
		VOURC'H (G)
		BARBIER (P)
<i>Bactériologie</i>	{	CHRISTOL (D)
		Le MINOR (L)
		TOURNIER (P)

MM.

	BAULIEU (Et) m.conf.
	BOURILLON (R)
	CARTIER (P)
<i>Biochimie médicale</i>	DREYFUS (J.Cl.)
	GONNARD (P)
	KRUH (J)
	JEROME (H)
<i>Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports</i>	PLAS (F)
	BOIRON (M)
<i>Carcinologie</i>	DENOIX (P)
	MATHE (G)
	SELIGMANN (M)
<i>Dermato-Syphiligraphie</i>	CIVATTE (J)
	DUPERRAT (B)
<i>Electro-Radiologie</i>	LEDoux-LEBARD (G)
	BESSIS (M)
<i>Hématologie</i>	BILSKI-PASQUIER (G)
	DAUSSET (J)
	DUHAMEL (G)
<i>Histologie</i>	COUJARD (R) pr.s.ch.
	MAROIS (M)
	RACADOT (J)
<i>Hydrologie</i>	BESANÇON (F)
	CORNET (A)
	BOYER (J) pr.s.ch.
<i>Hygiène</i>	BLANCHER (G)
	CORRE-HURST (Mme L)
	SAPIN-JALOUSTRE (H)
<i>Maladies infectieuses</i>	BASTIN (R)
	DUPONT (V)
	FOURNIER (E)
<i>Médecine légale</i>	GUENIOT (M)
	HADENGUE (A)

MM.

<i>Médecine du travail</i>	ALBAHARY (C)
<i>Neuro-chirurgie</i>	PERTUISET (B)
<i>Obstétrique</i>	GRANJON (A)
	HERVET (E)
	LE LORIER (G)
	LEVY (J)
	MORIN (P)
<i>Obstétrique</i>	MUSSET (R)
	ROBEY (M)
	SENEZE (J)
	SUREAU (C)
	THOYER-ROZAT (J)
<i>Ophthalmologie</i>	BREGEAT (P)
	DUBOIS (A)
	SARAUX (H)
<i>Orthopédie</i>	JUDET (R)
	MEARY (R)
	POSTEL (M)
	RAMADIER (J)
<i>Oto-rhino-laryngologie</i>	DEBAIN (J)
	PIALOUX (P)
<i>Parasitologie</i>	GOLVAN (Y)
	LAPIERRE (J)
<i>Pathologie chirurgicale</i>	BARCAT (J)
	BINET (J.P)
	CAUCHOIX (J)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.L)
	DUBOST (Ch)
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)

MM.

<i>Pathologie chirurgicale</i>	GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de)
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LEVEQUE (B)
	LOYGUE (J)
	MERCADIER (M)
	NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	ROBERT (H)
<i>Pathologie exotique</i>	THOMERET (G)
	SCHNEIDER (J)
<i>Pathologie expérimentale</i>	BENHAMOU (J.P)
	BERTHAUX (P)
	BOIVIN (P)
	CROSNIER (J)
	HARTMANN (L)
	LOEPER (J)
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
<i>Pathologie médicale</i>	RICHET (G)
	AUSSANNAIRE (M)
	BOUVIER (J)
	BOUVRAIN (Y)
	BRICAIRE (H)
	BRISAUD (H)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CATINAT (J)
	CHRETIEN (J)
	COBLENTZ (B)
	CONTAMIN (F)
	COURY (C)
	ETIENNE (J.P)
	FREZAL (J)

MM.

	Fritel (D)
	Hennequet (A)
	Himbert (J)
	Housset (E)
	Laroche (Cl)
<i>Pathologie médicale</i>	Lesobre (R)
	Macrez (C)
	Moreau (L)
	Nick (J)
	Royer (P)
	Tourneur (R)
	Wolf fromm (R)
	La fourcade (J)
	Le percq (G)
<i>Pédiatrie-Puériculture</i>	Mande (R)
	Mozziconacci (P)
	Polonovski (C)
	Rossier (A)
	Vialatte (J)
<i>Pharmacologie</i>	Boissier (J)
	Lechat (P)
	Barres (G)
	Dejours (P)
<i>Physiologie</i>	Durand (J)
	Girard m.conf.
	Hugelin (A)
	Scherrer (J)
	Chanteur (J)
	Gougerot (L) m.conf.
	pr.s.ch.
<i>Physique médicale</i>	Gremy (F) m.conf.
	Milhaud (G)
	Pellerin (P)
	Roucayrol (J.Cl)
	Tubiana (M) m.conf.

MM.

<i>Pneumo phtisiologie</i>	{ KREIS (B) MEYER (A) RENAULT (P)
<i>Psychiatrie</i>	{ PICHOT (P) DENIKER (P)
<i>Psychiatrie infantile</i>	{ DUCHE (D) FLAVIGNY (H) LAPRESLE (J)
<i>Rhumatologie</i>	{ DELBARRE (F) CERNEA (P)
<i>Stomatologie</i>	{ CHAPUT (Mme A.) m.c.agr. GRELLET (M)
<i>Thérapeutique</i>	{ CHASSAGNE (P) LAMOTTE (M) MARCHE (J) AUVERT (J)
<i>Urologie</i>	{ MOULONGUET (A) QUENU (L)

III — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.

<i>Anatomie</i>	DEBEYRE (J)
	{
	ABOULKER (P)
<i>Clinique chirurgicale</i>	{
	AMELINE (A) pr.s.ch.
	{
	VERNE (J.M.)
	{
<i>Clinique médicale</i>	{
	PERRAULT (M)
	{
	RAMBERT (P)
	{
	THIEFFRY (S)
	{
<i>Clinique obstétricale</i>	{
	GRASSET (J)
	{
	MAYER (M)
	{
<i>Clinique ophtalmologique</i>	{
	DESIGNES (P)
	{
	OFFRET (G)

MM.

<i>Clinique oto-rhino-laryngologique</i>	MADURO (R)
<i>Clinique pédiatrique et puériculture</i> ..	LAPLANE (R)
<i>Clinique psychiatrique</i>	BARUK (H)
<i>Clinique urologique</i>	KUSS (R)

IV — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

<i>Bactériologie</i>	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
<i>Pathologie chirurgicale</i>	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

	BOLTANSKY (C)
	LAUNAY (C)
<i>Secrétaire général de la Faculté</i>	M. LENA (J)
<i>Secrétaire principal</i>	Mlle CHAINTREUIL (G)
<i>Conservateur en Chef de la Bibliothèque</i> }	M. le Docteur HAHN (A)
<i>Conservateur du Musée d'Histoire de la</i> }	
<i>Médecine</i>	
<i>Conservateur</i>	Mlle DUMAITRE (P)
	Mmes CONTET (J)
	FORGET (F)
<i>Bibliothécaires</i>	Mlles LAURENT (H)
	Le NOIR (G)
	QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon frère d'adoption,
NGUYEN-VAN-LOC dit CHINH

*Dont je n'oublierai jamais le
sacrifice*

A mon Père,

*Le guide irremplaçable qui m'a
tant appris*

*Avec toute l'admiration et l'amour
que je lui porte*

A ma Mère,

*Avec toute la tendresse et l'amour
d'un fils*

A mon Beau-Frère,
NGUYEN-THANH-LAP,

*Qui m'a permis de réaliser ma
carrière*

Avec toute ma reconnaissance

A ma Femme,
A mes Frères et Sœurs,
A la Famille LAM-QUANG,
A Monsieur et Madame BEAURY,

*Qui m'ont appris la valeur d'une
fidèle amitié*

Avec toute mon affection

A Monsieur ONG-TICH,

Avec toute ma reconnaissance

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE,

Professeur de Pédiatrie Sociale à la Faculté de
Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

*Qui m'a fait le grand honneur
d'être le Président de ma thèse*

*En témoignage de mon respect et
de ma reconnaissance.*

Aux Maîtres qui m'ont enseigné la Médecine

CONTRIBUTION
A L'ETUDE DE LA SYMPTOMATOLOGIE NERVEUSE
DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE
IMPORTANCE DIAGNOSTIQUE

I — INTRODUCTION

Les formes neurologiques de la mononucléose infectieuse représentent, en pédiatrie, un centre d'intérêt qui semble aller toujours en croissant. Cela d'abord parce que cette affection paraît relativement répandue ; cela aussi parce que ses expressions cliniques sont extrêmement variées, en particulier dans la sphère neurologique. Et si l'apparition d'accidents centraux ou périphériques au cours ou au décours d'une mononucléose infectieuse reconnue ne pose aucun problème, il n'en est pas de même lorsque les symptômes méningés, encéphalitiques, ou névritiques se présentent comme primitifs, soit qu'ils aient précédé la réalisation du tableau de la maladie, soit que celle-ci n'ait pas été diagnostiquée.

Et c'est là sans doute un des aspects essentiels de la question qui nous occupe, et qui se rattache à la question plus vaste du diagnostic positif et différentiel de la maladie. En effet, s'il existe des

réactions spécifiques de la mononucléose, celles-ci peuvent manquer, demeurer négatives, ou n'apparaître que tardivement.

Devant un syndrome neurologique central ou périphérique qui ne fait pas sa preuve étiologique, il faut donc envisager, entre autres causes possibles, la mononucléose infectieuse, dont la fréquence, réelle ou apparente, semble augmenter ces derniers temps.

La mononucléose infectieuse est de symptomatologie polymorphe ; mais à l'intérieur du domaine purement neurologique de cette symptomatologie, le polymorphisme demeure : c'est dire, à l'avance, que le diagnostic étiologique de ces méningites, encéphalites, encéphalo-méningites, radiculites et poly-radiculites, risque souvent d'être méconnu.

Pourtant, l'atteinte du système nerveux dans la M.I. n'est nullement surprenante, puisqu'on sait que la plupart des virus, tout en se fixant électivement sur un organe de prédilection, sont également capables d'envahir l'organisme dans sa totalité, de léser plus particulièrement un système et précisément le système nerveux est très spécialisé, donc très fragile.

Dans ses formes classiques, la mononucléose infectieuse voit son virus se fixer électivement sur l'appareil lymphopoiétique ; mais des lésions sont également possibles au niveau des différents viscères, rate, foie, cœur...

Ainsi sont réalisés des syndromes très localisés, risquant également de poser des énigmes étiologiques. Mais même dans les formes classiques, la participation nerveuse peut se produire, se traduisant par exemple par des céphalées, des algies des membres.

Dans les cas extrêmes que nous étudions ici, ce sont des symptômes méningés, encéphalitiques, polynévritiques qui apparaissent. Parfois leur survenue se fait sous une allure primitive, sans angine, sans adénopathies préalables. Tant que l'on n'aura pas étudié la formule sanguine, et qu'on n'aura pas interrogé la sérologie, on ne pourra pas rattacher les manifestations cliniques observées à la M.I. Or, depuis que l'attention a été plus particulièrement centrée sur les complications neurologiques de la maladie, celles-ci sont apparues beaucoup plus fréquentes que la clinique ne le laissait supposer : sans traduction anatomoclinique nette, la biologie appliquée systématiquement à toutes les M.I. laisserait apparaître une très fréquente — certains auteurs disent constante — participation du L.C.R. modifié dans sa formule cytologique par la maladie.

Dans l'ensemble, ces complications neurologiques jouissent d'un pronostic favorable. Pourtant, nous allons le voir, on a signalé des évolutions graves, et même fatales : il est donc indispensable de penser à la M.I. avant de traiter par des moyens spécifiques mais ici

inadéquats une méningite ou une polynévrite, qui ne pourraient alors que s'aggraver.

Ainsi, les formes neurologiques de la M.I. nous semblent offrir divers intérêts :

- pratiques certes, en ce qui concerne le diagnostic et le traitement de ces complications particulières ;
- dogmatiques aussi, sur le plan de la pathogénie de ces comportements neurotropes du virus.

Pour mieux pénétrer dans le détail pratique et dogmatique des formes neurologiques de la mononucléose infectieuse, nous avons établi le plan de travail suivant :

- après un rapide Historique des travaux consacrés à la question depuis la description princeps de E. PFEIFFER, en 1889, de la maladie qui porte parfois son nom, nous décrivons les aspects cliniques des formes neurologiques, en les groupant
 - en formes centrales, lesquelles, à leur tour, se subdivisent en syndromes méningés, syndromes encéphalitiques et méningo-encéphalitiques ; et
 - en formes périphériques, à type de polynévrite syndrome de Guillain Barré, de monoradiculites, de paralysies, en particulier faciales et optiques ;

- nous envisagerons alors les lésions anatomopathologiques du système nerveux dans ces complications centrales et périphériques de la mononucléose infectieuse ;
- nous discuterons de la pathogénie de ce neurotropisme inconstant du virus de l'affection ;
- enfin, les moyens de diagnostic positif et différentiel de la M.I. en face de sa traduction neurologique seront envisagés, avec la déduction thérapeutique qui dérive du diagnostic de mononucléose infectieuse, traitement à faire et aussi traitements à ne pas faire, parce qu'inutiles, et même nuisibles parfois...



II — HISTORIQUE

Nous avons dit plus haut que c'était en 1889 que PFEIFFER fit de la mononucléose infectieuse la première description complète en tant qu'entité anatomoclinique autonome. Il l'isole d'un groupe d'adénopathies infantiles et l'appela « fièvre ganglionnaire » ; Drüsenfieber. Pour cet auteur il s'agissait d'une affection d'évolution favorable, bénigne comprenant des adénopathies cervicales, une splénomégalie, une hépatomégalie, parfois une angine ; maladie infectieuse et pour lui contagieuse.

Cette description a été reprise et enrichie pendant les années qui ont suivi, mais sans que jamais fut mentionnée l'anomalie sanguine de la série blanche. C'est TURCK qui le premier en 1907 constata dans un cas devenu classique, une angine avec adénopathies et boulever-

sement de la formule blanche ; pour cet auteur il devait s'agir d'une leucémie qui, par extraordinaire, guérit. Mais le mérite de TURCK fut surtout d'expliquer la formule sanguine particulière de la M.I. comme une réaction du système lymphatique, se déclenchant à la faveur d'une prédisposition constitutionnelle propre à chaque sujet, ainsi étaient établies les premières bases du « status thymolymphatique. »

Mais si des descriptions, des observations cliniques, se sont alors accumulées, les petits signes nerveux présents dans la M.I. étaient rarement indiqués, et aucune importance ne leur était attribuée avant 1920, date de la publication par SPRUNT & EVANS d'un cas de M.I. donnant bien les critères seuls connus à l'époque ; signes cliniques et hématologiques, mais qui en outre comportait de la céphalée, de la prostration, de la photophobie, de la raideur de la nuque, alors que le L.C.R. était normal : les auteurs parlent alors de « méningisme de la M.I. ». Ces signes neurologiques disparurent au bout de deux semaines, la M.I. elle persista plus longtemps, LONGCOPE en 1922, GLANZMANN en 1930 à leur tour parlent pour décrire des cas analogues, de « formes pseudo-méningitiques de la M.I. » EPSTEIN et DAMESHEK en 1931 décrivent chez leur malade une atteinte du système nerveux central, donnant de la céphalée, de la raideur de la nuque, du ptosis, du délire, un signe de Babinski ; la

même année paraît le cas de JOHENSEN, concernant une « méningite séreuse » primitive puisque la raideur de la nuque, le signe de Kernig, l'hypercytose liquidienne, apparurent immédiatement après les symptômes infectieux, et quatre jours avant les adénopathies et l'angine. Une forme encéphalitique pure de la M.I. fut observée en 1934 par FLEDELIUS : signes méningés, cliniques et biologiques, mais aussi paralysie de la musculature extrinsèque et intrinsèque de l'œil, paralysie du voile, signes pyramidaux enfin. Chez deux malades de SUCHER (1936) une méningo-encéphalite d'allure très grave apparut au début de la M.I. GSELL en 1937 mentionne trois cas : une névrite optique, deux paralysies faciales, compliquant l'évolution de la M.I. Cet auteur conclut à une méningite séreuse de la maladie de Pfeiffer. Même terme utilisé l'année suivante par W. HUBER. THELANDER et SHAW, en 1941, décrivent chez l'enfant les complications cérébrales de la mononucléose infectieuse, DECOURT en 1944 parmi une riche et diverse symptomatologie, fait figurer des manifestations épileptiques, J. WARTER en 1945 décrit « les manifestations neuroméningées de la M.I. » et COOGAN la même année, les symptômes neurologiques de l'affection. PETERS et ses collaborateurs, deux ans plus tard, décrivent parmi les complications neurologiques de la M.I. le syndrome de Guillain-Barré ; ils recueillent, dans un cas fatal, les premiers éléments anatomopathologiques objectivant le neurotropisme du virus.

DELGOPOL deux ans plus tard devait apporter également de précieux documents. DAMADE observe chez son malade un syndrome de Guillain Barré, BERGOUIGNAN réunit les différents types de complications neuroméningées de la M.I. ASHWORTH voit apparaître un œdème papillorétinien bilatéral au cours de l'affection. La date de 1948 est importante, puisqu'elle est celle du travail de SILBERSTEIN et collaborateurs, qui constatent dans le L.C.R. des malades atteints de M.I. des anticorps hétérophiles. LEMIERRE parle de graves accidents de suffocation chez deux malades atteints de mononucléose infectieuse.

Date encore par l'étude électro-encéphalographique des complications cérébrales de la M.I., réalisée par BERCEL. BONNIN et BERGOUIGNAN ont vu survenir un coma passager par méningo-encéphalite curable au cours de la mononucléose infectieuse. BICKEL enfin, toujours en 1948, résume les diverses formes nerveuses de la maladie qui nous occupe. MOUREN insiste plus particulièrement, en 1949, sur la forme méningée. LUST parle de la coexistence d'encéphalite et de M.I. DUCOMMUN, de Genève, consacre sa thèse, en 1949, aux formes nerveuses de l'affection. Le cas de DELGOPOL fut mortel, ce qui explique les documents anatomopathologiques apportés par cet auteur. GRAHAM parle de « neuronite infectieuse » compliquant la M.I. PIEL voit lui aussi, en 1950, un œdème bilatéral de la papille, CREATURO décrit une diplégie faciale, un syndrome de Guillain Barré ;

nouvel exemple d'œdème papillorétinien bilatéral apporté en 1950 par BLAUSTEIN. BERNSTEIN la même année, parle de complications cérébrales. Nous ne citerons pas toutes les observations publiées ces dernières années, dont la répétition confirme la nature des atteintes neurologiques tant centrales que périphériques, susceptibles non exceptionnellement de compliquer la mononucléose infectieuse. Mentionnons la névrite optique décrite par BONYNGE, l'épilepsie signalée par BERCEL en 1952 ; les accidents psychiques rapportés par PRICK, le coma vu par KALMANSOHN en 1953 ; des cas d'encéphalite, de syndrome de Guillain Barré sont signalés chaque année ; en 1955 RESKE WIELSEN observe une polyradiculite d'évolution fatale ; HOLLISTER en 1956 trouve dans le L.C.R. de son malade des lymphocytes atypiques ; FONTAN en 1957 parle de forme hyperalgique de la M.I. AMANN rapporte une paralysie faciale périphérique unilatérale de Bell. Indiquons enfin en 1961 la description de deux nouvelles réactions susceptibles de mieux diagnostiquer la M.I. une réaction sérologique de A. EYQUEM, une épreuve sur lame de A. FABRE, tandis qu'étudiant la méningite endothéliale-leucocytaire multirécurrenente de MOLLARET, BRUYN et STRAATHOF, en 1961, mentionnent les traits du diagnostic différentiel de la méningite de la mononucléose infectieuse.

Le dossier documentaire des formes neurologiques de la M.I.

s'est donc considérablement et rapidement enrichi ces dernières années, permettant une utile mise au point des données cliniques, anatomopathologiques et diagnostiques de l'affection, et autorisant des hypothèses pathogéniques.



III — CLINIQUE

Pour cet exposé clinique, nous avons adopté l'habituelle classification des auteurs qui se sont occupés des formes neurologiques de la mononucléose infectieuse :

formes méningées,

formes méningo-encéphalitiques,

formes polynévritiques,

distinction commode du point de vue théorique, mais que nous avons dû compléter et quelque peu modifier pour rester plus près des faits observés. En effet, il est rare d'observer des formes méningées pures, sans participation névraxitique. De même, une encéphalite sans méningisme ou sans réaction méningée plus ou moins marquée, n'est pas dans les faits habituels. De même si les atteintes polynévritiques forment une catégorie bien distincte, il est généralement constaté qu'elles se compliquent elles aussi de signes méningo-encéphalitiques. Enfin, des atteintes radiculaires isolées ne sont pas à exclure

des formes neurologiques de la M.I., et des cas de paralysie faciale ou oculaire ont été rapportés. Cette imbrication complique évidemment l'exposé des formes ; aussi dirons-nous plutôt que formes méningées ou formes encéphalitiques ou radiculaires, mononucléose infectieuse dans laquelle prédominent, ou apparaissent en premier, des signes méningés, encéphalitiques ou radiculaires.

La classification habituelle que nous sommes astreints d'observer sera donc assouplie de nuances au cours du commentaire de chaque variété neurologique de la M.I.

A — *Formes centrales.*

La symptomatologie peut être à prédominance méningée, ou méningo-encéphalitique, ou encore encéphalitique. Dans la forme méningée, les signes neurologiques peuvent apparaître en premier, avant l'angine, avant les adénopathies et la splénomégalie. On peut prévoir ce que de telles formes risquent d'entraîner des erreurs de diagnostic étiologique.

LAFON a rapporté un cas de méningite lymphocytaire qui avait précédé d'un mois le syndrome amygdalo-ganglionnaire. Dans le cas de CHARRAT, concernant une petite fille de sept ans, apparut un

syndrome méningé clinique et biologique mais s'accompagnant d'une parésie du membre supérieur gauche. La guérison fut obtenue sans séquelles au bout de deux mois. RENTCHNICK, de Genève, a vu survenir chez un petit garçon de 7 ans des céphalées, des douleurs dans le bras droit, des hallucinations, puis une crise épileptique ; enfin s'installe un coma qui persiste 24 heures et marqué de quatre crises convulsives à prédominance droite. Hospitalisé, l'enfant montre alors un syndrome méningé franc, une obnubilation considérable, des hallucinations visuelles dans l'hémichamp gauche, alors que le fond d'œil est normal. On ne trouve ni hémianopsie, ni nystagmus, ni paralysie faciale, ni signes pyramidaux. La ponction lombaire montre la présence de 280 éléments par mm³ dont 80 pour cent de lymphocytes et 2,14 pour 1.000 d'albumine. En remontant dans l'anamnèse, on établit antérieurement à cet épisode aigu un fléchissement de l'état général faisant penser à une méningite tuberculeuse et incitant à mettre en œuvre un traitement de streptomycine PAS. Cinq jours après le début, apparaissent un ganglion prétragien et un ganglion sous-angulo-maxillaire droit, une angine pultacée discrète, de petites adénopathies axillaires et inguinales, une hépatosplénomégalie avec circulation collatérale. Puis survient une éruption rubéoliforme, marquant une reprise de l'état général et une régression de la distension abdominale. Peu après, les adénopathies sont généralisées, la raideur de la nuque et le signe de Kernig persistent,

seuls vestiges du syndrome méningé. Les réflexes sont normaux, mais un EEG donne un tracé lent compatible avec un syndrome méningé. C'est alors seulement que la formule sanguine étudiée présente une leucocytose à 9.000 avec 38% de mononucléaires. Treize jours après le début, la réaction de PAUL & BUNNEL est faiblement positive, à 1/160, et neuf jours plus tard elle se négativera déjà. Ainsi, cette mononucléose infectieuse s'est manifestée d'emblée par une méningite lymphocytaire bénigne. Le début a été dramatique, brutal, avec crises convulsives et coma, pour ne donner que quelques jours plus tard les signes ganglionnaires et hépatosplénomégamiques de la maladie.

Le syndrome méningé a été également primitif dans un cas de THELANDER & SHAW, les adénopathies et la splénomégalie n'apparaissent, chez cette petite fille, qu'au treizième jour de la symptomatologie nerveuse centrale. Dans ces formes méningées primitives, on voit d'abord apparaître de la céphalée, rapidement accompagnée des signes méningés classiques de raideur de nuque. Kernig positif, photophobie, prostration, allant parfois jusqu'au coma. Mais à l'inverse de ce qui a lieu dans les méningites lymphocytaires bénignes, les nerfs crâniens sont peu atteints, et toujours de façon transitoire. L'angine, les adénopathies, ne se constituent qu'ultérieurement, au bout de huit à treize jours ; période pendant laquelle

évidemment le diagnostic étiologique du syndrome méningé ne peut qu'être erroné. Dans un cas de LANDES, les signes neurologiques ont même précédé de deux semaines l'angine et les adénomégalies ; parfois même celles-ci manquent totalement, et dans un cas de MOGHISSI, seul le syndrome méningé a été constaté, faisant sa preuve étiologique par la positivité de la réaction de PAUL & BUNNEL, mais aucun signe hématologique ni clinique de la mononucléose infectieuse n'est apparu.

Beaucoup plus faciles de diagnostic, et vraisemblablement aussi beaucoup plus fréquentes, sont les formes méningées s'installant alors que la mononucléose infectieuse est déjà réalisée et diagnostiquée, ou à tout le moins qu'une symptomatologie infectieuse est présente depuis quelques jours. On voit alors, par ordre chronologique, apparaître l'angine et les adénopathies, suivies, quelques jours plus tard, souvent seulement 48 heures, des signes méningés, raideur de nuque et céphalées ; vomissements, photophobie, signe de Kernig, L.C.R. eau de roche, un peu hypertendu, stérile, avec une pléiocytose modérée à 20-700 éléments, composés de lymphocytes et de monocytes. L'albuminorrachie est discrète, 30-40 mg, parfois cependant elle est plus importante. Glucose et chlorures y sont normaux. Les courbes de l'or colloïdal et du benjoin sont normales ou faiblement perturbées. Le BW est négatif. Mais l'hémogramme est caractéristique :

leucocytose nette avec mononucléose où prédominent les lymphocytes monocytoïdes et les monocytes. La réaction des agglutinines de Paul et Bunnell est positive dans le sang, et établit le diagnostic ; la réaction est habituellement négative dans le L.C.R. sauf dans un cas de SILBERSTEIN.

L'évolution est généralement bénigne, avec régression des symptômes en deux à quatre semaines. Pourtant chez l'enfant des séquelles peuvent persister un certain temps : troubles de l'attention, asthénie psychique, troubles de la mémoire allant parfois jusqu'à la grande amnésie, irritabilité, inadaptation, vulnérabilité psychique particulière, position paranoïde, désintégration passagère entre la sphère affective et la sphère de l'être rationnel ; enfin réactions hystériformes persistant plus ou moins longtemps. On a parlé de malaise psychosomatique prolongé, survivant à la guérison clinique et biologique. ISAACS va même jusqu'à parler de mononucléose infectieuse chronique.

Il ne semble pas exister de cas méningés purs d'évolution mortelle, alors que des exemples d'encéphalite montrent que la M.I. n'est pas toujours l'affection bénigne classiquement décrite. De même les formes méningées ne semblent qu'exceptionnellement évoluer de façon récidivante. Pourtant MOGHISSI a parlé de rechutes méningo-encéphalitiques chez trois malades ; GARVIN sur 400 cas trouve deux fois des récurrences au bout de 14 et de 27 mois respectivement.

Nous avons donné les caractéristiques habituelles du L.C.R. Mais il faut savoir que des modifications cytologiques liquidiennes peuvent exister dans la M.I. sans qu'apparaisse de syndrome méningé, et, qu'inversement un syndrome méningé clinique peut apparaître sans modifications biologiques. Dans le premier cas, il serait intéressant de préciser la fréquence de la réaction méningée purement biologique dans l'ensemble des M.I. Celles-ci comporteraient donc avec une fréquence plus ou moins grande une participation méningée latente ; on comprend alors que sur un terrain fragilisé ou par suite d'un neurotropisme particulier de la maladie, le syndrome méningé complet puisse se déclencher.

Quant au syndrome méningé clinique avec L.C.R. Normal, il est également possible, comme dans un cas rapporté par HUBER, malgré la raideur de nuque, le Kernig positif, une légère hypertension liquidienne, le L.C.R. était normal sur le plan cytochimique. Peut-être s'agit-il alors dans de tels cas de syndrome encéphalitique d'expression méningée, encore que les autres signes de névraxite ne soient pas nécessairement présents : on voit la réalité des difficultés de classification que nous évoquions plus haut.

RENTCHNIK a rapporté un cas de mononucléose cliniquement et

sérologiquement certains, avec syndrome méningé très important : agitation, angoisse, raideur de nuque, Kernig et Brudzinski positifs ; abolition des réflexes ostéo-tendineux sans atteinte de nerfs crâniens et de Babinski. Le L.C.R. est hypertendu, clair, contient 0,20 g. d'albumine, 6,80 g. de chlorures, 0,52 g. de glucose, deux éléments cellulaires par mm³ ; la réaction de Paul et Bunnell est fortement positive dans le sang. En quelques jours, l'état général s'améliore, tandis que disparaissent les signes méningés et que la ponction lombaire demeure normale.

Il est difficile d'apprécier avec certitude la fréquence des formes méningées de la M.I. Mais parmi les expressions neurologiques de la maladie, il semble qu'elles occupent la tête de la liste.

*

* *

Les formes encéphalitiques de la M.I. sont très diverses par leurs expressions cliniques. C'est qu'en effet il ne semble pas que l'encéphale soit seul et électivement intéressé, mais l'atteinte paraît le plus souvent extensive donnant alors des symptômes variables en nature et en intensité selon que le cerveau, la moëlle, les nerfs crâniens et les nerfs rachidiens sont ou non intéressés. C'est pourquoi on a

groupé les faits d'observation en formes méningo-encéphalitiques, en formes encéphalitiques pures, enfin en formes périphériques relevant néanmoins d'une origine encéphalitique.

M. LINQUETTE a rapporté le cas d'une méningo-encéphalite survenue au décours d'une angine ulcéro-nécrotique, dont l'origine est établie par la positivité intense de la réaction de Paul et Bunnell. Le tableau est celui d'un état de mal épileptique avec hyperthermie, coma, Babinski gauche, réaction méningée de type lymphocytaire. Le fond d'œil est normal. L'évolution a été rapidement favorable, et l'EEG suivi pendant trois mois n'a montré que des séquelles encéphalitiques minimales.

FRENKEL a rapporté un cas de méningo-encéphalite diffuse se présentant comme primitive et se manifestant par un état de malaise, insomnie, puis somnolence, cédant au repos au lit, puis s'aggravant bientôt après avec faiblesse, fièvre, frissons, dysphagie et anorexie. On découvre alors des poly-adénomégalies, une hépatosplénomégalie, une certaine raideur de nuque. On pense à une M.I. confirmée rapidement par la formule blanche : 10.200 leucocytes dont 70% de lymphocytes et 30% polymorphonucléaires. La température reste élevée pendant une semaine alors que les signes généraux régressent. La cortisone est instituée et paraît efficace, mais au 19^e jour la fièvre s'élève à 39°4, tandis que la raideur de nuque, l'examen du L.C.R. font suspecter une méningo-encéphalite

compiquant la M.I. L'état neurologique et psychique se dégrade avec confusion, asthénie musculaire, signe de Romberg. Tout finit cependant par rentrer dans l'ordre et le malade sort complètement rétabli.

FRENKEL indique que la fréquence des complications méningo-encéphalitiques de la M.I. semble augmenter, encore qu'on admette que ces incidents ne sont présents que dans 1 pour 100 des cas de mononucléose infectieuse ; ces manifestations se situent dans la première à la troisième semaine de la maladie, et donnent une gravité certaine à l'évolution. LEIBOWITZ admet une mortalité de 11 pour cent calculée sur 71 cas collectionnés dans la littérature.

D'autres auteurs, au contraire, insistent sur le contraste entre la brutalité du début, l'importance des signes et l'habituelle bénignité de l'évolution. Des troubles respiratoires sont possibles, qui font redouter la mort (cas de ZOHMAN, deux cas de LASSEN et THOMSEN) ; de fait, l'évolution a été mortelle par atteinte des centres respiratoires chez deux malades de THOMSEN et WINTRUP, chez deux malades de PETERS. Le plus souvent, l'évolution sera bénigne : une malade présente depuis cinq jours de la fatigue, des céphalées, puis une angine et des adénopathies sous-maxillaires enfin, une crise comitiale avec contracture des membres, sans morsure de

langue ni perte des urines, mais cyanose intense et finalement coma vigile, agitation, hyperthermie à 40°. On constate alors l'angine, la raideur de nuque, sans troubles de la sensibilité et de la motricité, sans Babinski. Le fond d'œil est normal. La ponction lombaire montre 18 éléments, des polynucléaires et des lymphocytes. Enfin dans le sang on trouve de nombreux monocytes atypiques, et la réaction de Paul et Bunnell est positive dans le sérum. Le coma se dissipe, laissant encore un certain degré d'obnubilation, avec agitation et raideur de nuque. En seize jours d'évolution tout devait rentrer dans l'ordre (cas de RENTCHNIK), ainsi, cette forme méningo-encéphalitique de la mononucléose infectieuse a débuté par des crises convulsives, un coma, des signes méningés.

Mais il existe également des *formes encéphalitiques pures*, sans participation méningée. Tel le cas de DECOURT, dominé par des crises épileptiques typiques, survenues deux mois après la mononucléose infectieuse ; tel le cas de HOYNE marqué par un syndrome cérébelleux, avec staxie et nystagmus, tel le cas très diffus de SLADE, le cas de LANDES, dans lequel l'apathie était telle que le diagnostic de maladie de Van Economo fut évoqué.

Dans le cas de LEMIERRE, on vit apparaître l'angine, puis de la somnolence avec prostration, et trois jours plus tard éclataient des

troubles bulbaires, cardio-respiratoires, entraînant rapidement la mort. Par contre, dans un cas de RENTCHNIK la latence entre les manifestations neurologiques et la M.I. s'est prolongée longtemps. En effet, la scène s'est ouverte sur des céphalées violentes avec sensation de martellement, de lourdeur empêchant le sommeil. Puis on note des modifications caractérielles, et quinze jours après ce début neurologique, de la fièvre, une dysphagie avec malaise général et bientôt hyperthermie à 40° et adénopathies, réalisent un tableau de M.I. complété par la formule sanguine, l'angine, la positivité de la réaction de Paul et Bunnell, mais en même temps le syndrome neurologique s'affirme, malade demi-consciente, abattue, incapable de répondre aux questions : légère raideur de nuque. Après quelques jours de cet état alarmant, tout devait rentrer dans l'ordre sans séquelles.

Les formes encéphalitiques peuvent demeurer pures, et aussi évoluer sans angine ni adénopathies. Comme la méningite l'encéphalite de la M.I. se manifeste le plus souvent dès le début de la maladie, toutefois dans le cas de DECOURT elle n'est apparue qu'à la convalescence de la mononucléose infectieuse.

Les formes encéphalitiques diffèrent des formes méningées par leur pronostic, car des cas mortels ont été signalés dans les

premières, et non dans les secondes. Dans les cas heureux, la guérison est obtenue en trois à cinq semaines.

*

* *

B — *Formes périphériques.*

Plus exactement dit, il s'agit des manifestations périphériques d'une atteinte névraxitique, encore que quelques rares auteurs décrivent une monoradiculite, ou une névrite qu'ils considèrent comme isolées sans atteinte centrale. Ce sont surtout les polyradiculites, réalisant le syndrome de Guillain Barré, qui ont été rapportées en tant que complications neurologiques périphériques de la mononucléose infectieuse. Cette fois il s'agit bien encore d'une atteinte encéphalique avec polyradiculite, dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. Les cas publiés sont trop nombreux pour qu'on puisse nier un rapport de causalité entre M.I. et polyradiculite.

On a parlé de parenté entre le virus de la M.I. et celui de la maladie de Guillain Barré ; mais on a également pensé que le mécanisme physiopathologique du syndrome de Guillain Barré devait pouvoir être déclenché par le virus de la M.I. Les symptômes ne diffèrent alors pas de ceux d'une polyradiculo - névrite ; les signes névritiques sont précédés de céphalées persistant quelques semaines, un syndrome pseudo-grippal fébrile, période au cours de laquelle peuvent apparaître les adénopathies. Mais celles-ci peuvent faire défaut tout au long de l'évolution. Il en est de même de l'angine ;

puis on constate l'apparition d'une parésie, voire d'une paralysie des membres, paralysie flasque, avec abolition des réflexes tendineux, avec ou sans angine. L'atteinte peut se limiter à un seul membre, ou encore aux muscles du tronc, au diaphragme. Le tableau le plus fréquemment observé est cependant celui d'une quadriplégie, ce qui risque d'entraîner le diagnostic de poliomyélite : la poussée fébrile et l'angine lorsqu'elles existent, ajoutent à la ressemblance. La formule sanguine, la positivité de la réaction de Paul et Bunnell, rectifieront le diagnostic. Quant au L.C.R. il est très diversement modifié ; le seul signe constant est l'hypertension liquidienne. Les éléments cellulaires y sont présents en quantités variables, de même le taux d'albumine change d'un cas à l'autre.

Dans les formes polyradiculaires, la M.I. peut connaître des évolutions graves et même mortelles, par atrophie, par paralysie respiratoire. Le virus atteint en même temps le centre médullaire du neurone et ses prolongements. LAFON a rapporté deux cas de formes périphériques de la M.I. Dans un premier cas était réalisé le syndrome de Guillain Barré, l'autre comportait une paralysie des VII^e, IX^e et XI^e paires crâniennes. Seules les données hématologiques et sérologiques ont permis le diagnostic qui avait d'abord hésité. LAFON conclut que le sérodiagnostic de Paul et Bunnell devrait être pratiqué plus systématiquement dans les atteintes inflammatoires du névraxe

et de ses enveloppes, chaque fois que la cause de la maladie n'est pas d'emblée évidente.

Un cas de GARDE-GIGNOUX concerne également une mononucléose infectieuse certaine au cours de laquelle apparurent des manifestations neurologiques de type radiculonévritique avec cette fois participation du nerf optique et du nerf facial. Il existait également une détermination cochléaire et olfactive, ce qui n'a guère été signalé par d'autres. Le tableau se complétait d'une participation méningo-encéphalitique avec troubles de l'oculogyrie et myoclonies.

Plus difficiles encore à diagnostiquer sont les formes monoradiculaires. La névrite optique n'est pas exceptionnelle et BONYNGE et VON HAGEN en particulier en ont rapporté récemment un cas chez une fillette de 14 ans ; les troubles de la vue ont été précédés dans les deux semaines d'avant par des céphalées frontales, une légère poussée thermique avec rhino-pharyngite, fatigue extrême, bouffissures palpébrales, puis vue très diminuée ; enfin s'installe un syndrome de malaise, anorexie, léthargie, asthénie, fébricule. C'est alors seulement qu'une formule sanguine est formelle pour le diagnostic de M.I.

On institue pendant cinq jours un traitement intensif par l'auromycine, 250 mg. toutes les deux heures, avec un résultat parfait

et une guérison sans séquelles. Outre la névrite optique, les complications oculaires de la M.I. peuvent comporter un œdème rétinopapillaire sans atteinte encéphalitique ni méningée, sans hypertension intra-crânienne. On peut se trouver devant un tableau rappelant celui du décollement rétinien (KARPE) le diagnostic de mononucléose infectieuse n'étant fait que quelques jours plus tard. TANNER a vu survenir au cours de la M.I. une iridocyclite bilatérale avec œdème papillaire, sans symptômes méningés ni encéphalitiques. Il pourrait s'agir de névrite optique ou de papillite d'origine inflammatoire (TANNER).

L. AMANN enfin rapporte le cas d'un petit garçon de 5 ans chez qui les manifestations neurologiques d'une M.I. avaient d'abord été prises pour l'expression d'une polyomyélite : tout d'abord, chute du coin de la bouche, sueurs profuses nocturnes, puis adénopathies cervicales. A l'hospitalisation, on constate la paralysie des trois branches du nerf facial sans aucun autre signe neurologique, il existe une angine rouge légère, des adénopathies douloureuses, une hépatosplénomégalie, une température subnormale, une accélération de la sédimentation globulaire. L'hémogramme, les séro-réactions, devaient établir le diagnostic de mononucléose infectieuse compliquée de paralysie faciale, ce qui semble exceptionnel, au moins sous une forme isolée. Par contre, l'atteinte du nerf facial serait présente dans 14

pour 100 des formes neurologiques centrales ou périphériques de la mononucléose infectieuse. Le moment de son apparition varie du premier au 40^e jour de la maladie. AMANN a retrouvé dans la littérature quatre cas seulement de paralysie faciale isolée compliquant la M.I. Il ne serait pas impossible, pour cet auteur, que la corticothérapie utilisée dans le traitement de la maladie causale, favorise l'apparition des accidents neurologiques. Mais contre cette hypothèse, il faut citer les cas dans lesquels les parésies surviennent primitivement, c'est-à-dire avant tout traitement, cortisonique ou autre, de la mononucléose infectieuse.

*

* *

Il semble donc que le virus « lymphotrope » de la mononucléose infectieuse possède également un certain neurotropisme. Essayons de voir si les données de l'anatomopathologie explique cette atteinte des centres, du névraxe et des nerfs périphériques susceptible d'être observée non exceptionnellement à un moment quelconque de l'évolution de la M.I. Les quelques formes mortelles signalées ont permis de recueillir des éléments des plus intéressants.



IV — ANATOMOPATHOLOGIE

Avant d'envisager la nature des lésions tissulaires présentes au niveau du système nerveux au cours de la M.I. et en particulier lorsqu'elle se complique de manifestations neurologiques, nous voudrions souligner le comportement des tracés électro-encéphalographiques, dont les altérations reflètent précisément l'atteinte centrale. Malheureusement cet examen n'est que rarement pratiqué, et les renseignements qu'il pourrait fournir restent rares.

EEG. SLADE a obtenu un tracé électrique traduisant une atteinte encéphalique diffuse. BERCEL surtout a étudié les variations électro-encéphalographiques des manifestations neurologiques de la mononucléose infectieuse. C'est ainsi que dans un cas de méningo-encéphalite de M.I., cet auteur a enregistré au début des ondes delta irrégulières, de haut voltage, diffuses, sur un fond normal d'activité alpha ; puis les ondes lentes, de 1 à 3 c/c, ne se manifestèrent plus

que sur les dérivations occipitales. Enfin, à la phase de disparition des signes cliniques de méningo-encéphalite, les tracés sont redevenus normaux. Il pourrait donc y avoir une corrélation évolutive étroite entre les signes cliniques et les signes électriques corticaux.

Dans 21 autres cas de mononucléose infectieuse, mais cette fois sans manifestations neurologiques cliniquement apparentes, BERCEL a enregistré les EEG avec constatation, dans quatre de ces cas, d'altérations du tracé. Il s'agissait surtout de multiples foyers d'ondes lentes, et dans un cas, d'un foyer persistant dans l'aire de Broca ; or cette anomalie était annonciatrice, alors que rien ne venait traduire une atteinte neurologique, d'une aphasie transitoire apparue trois mois plus tard. Dans un autre cas les tracés ont donné un aspect pointe-onde caractéristique dans la zone motrice droite : pourtant, aucune manifestation comitiale n'est survenue au cours des trois mois d'observation de ce malade.

Chez un malade de KISSEL, seules les anomalies électriques ont traduit l'atteinte encéphalitique que ne traduisait nullement la clinique. RENTCHNIK a suivi lui aussi les tracés électro-encéphalographiques de trois malades atteints de M.I. compliquée de phénomènes neurologiques : forme méningée : forme encéphalitique sans réaction méningée, paralysie faciale : dans une forme méningée chez un

petit garçon de 7 ans, l'EEG enregistré douze jours après un début neurologique dramatique, associant crise comitiale et coma, raideur méningée et signe de Kernig : a montré un rythme de base irrégulier constitué par une intrication de fréquences de 8-9 c/s peu abondantes, et de bradyrythmies de 4,5 c/s irrégulières et diffuses. Le tracé était peu volté, le nombre des ondes lentes était accentué par l'hyperpnée ; on ne trouve pas de signe de foyer. Quatre jours plus tard, le rythme de base était plus rapide, avec des fréquences de 7 c/s plus abondantes, les bradyrythmes de 3,5 c/s restant nombreux et irréguliers ; la sensibilité était alors normale vis-à-vis de l'hyperpnée. Sept jours plus tard encore, les signes cliniques avaient disparu ; l'EEG montre alors un rythme de base avec des fréquences de 8 c/s abondantes, régulières, mêlées à de rares fréquences plus lentes, non modifiées par l'hyperpnée. Ici l'EEG a été bien parallèle à l'évolution clinique.

Un second cas du même auteur concerne une forme encéphalitique sans réaction méningée, l'EEG étant enregistré la première fois alors que la symptomatologie comportait des céphalées, un état demi-conscient, une hyperthermie à 40°. Pourtant le tracé électrique était normal, avec un rythme de base constitué par des

fréquences de 9-10 c/s, très peu voilé, non modifié par l'hyperpnée. Douze jours plus tard, un nouveau tracé est toujours normal, alors que les signes neurologiques avaient disparu. Cette fois il y a absence de parallélisme entre EEG et clinique, puisqu'à l'acné du syndrome encéphalitique le tracé électrique demeurerait normal, en tous cas sans modifications susceptibles de faire penser à une atteinte encéphalitique.

Le troisième cas enfin est celui d'une paralysie faciale compliquant une M.I. L'électro-encéphalogramme a été enregistré le lendemain de l'établissement de la paralysie périphérique ; on note alors un rythme régulier à 10-12 c/s avec légère asymétrie et présence de rythmes θ sporadiques sur la moitié postérieure de l'hémisphère droit (la paralysie intéressant l'hémiface droite). A l'hyperpnée, apparurent de nombreux potentiels anormaux :

— des bouffées de θ de 3-4 c/s sur les régions temporales mais avec prédominance du côté droit ;

— des accidents bilatéraux de θ monomorphe sur les régions antérieures : donc, des manifestations d'une sensibilité pathologique à l'hyperpnée, altérations électriques diffuses prédominant sur l'hémisphère droit, côté d'une paralysie faciale apparue à la veille de l'examen. En treize jours, cette paralysie avait disparu, la sensibilité à l'hyperpnée s'était atténuée, mais il persistait quelques

anomalies à droite. On peut donc dire qu'ici l'évolution électrique a été étroitement parallèle à l'évolution clinique.

Les altérations électriques des formes neurologiques de la M.I. ne se superposent pas pleinement à celles des encéphalites d'autres causes. Dans ces dernières en effet les troubles de l'EEG sont très profondes, dès le début de l'affection, et persistent avec des séquelles très prolongées. On constate alors des altérations de l'alpha, des ondes très lentes polymorphes disséminées, mais atteignant leur maximum sur l'une des régions postérieures ; un dysfonctionnement de type sous-cortical responsable de l'activité θ à tendance rythmique soutenue. Mais dans l'encéphalite de la M.I. les altérations sont beaucoup moins accentuées, beaucoup plus éphémères, avec peu ou pas de participation de l'activité θ rythmique. MEURILLON dans un cas de M.I. avec coma et crises comitiales, insiste lui aussi sur la discrétion des atteintes de l'EEG.

KISSEL pense que dans de nombreuses M.I., l'atteinte neurologique centrale demeure infra-clinique, mais serait révélée par l'enregistrement d'EEG systématique. Il semble peut-être excessif d'aller jusqu'à admettre que cet examen est capable de révéler toutes les encéphalites latentes de la mononucléose infectieuse, et plus encore

sans doute de penser que ces encéphalites sont très fréquentes, pour ne pas dire pratiquement constantes, il faudra avant d'arriver à de telles observations, soumettre systématiquement tous les cas de mononucléose infectieuse à l'examen électro-encéphalographique, en particulier les formes non neurologiques de la maladie, et suivre ensuite les malades même rétablis pendant quelques mois encore. Une fois cette enquête réalisée, il sera peut-être en effet possible de donner au comportement électrique du cortex une signification pronostique de la mononucléose infectieuse en cause.

* * *

Arrivons ainsi aux lésions anatomopathologiques proprement dites, telles qu'il est possible de les observer dans les M.I. compliquées de manifestations neurologiques.

Nous avons mentionné déjà à plusieurs reprises les travaux de DOLGOPOL concernant une étude anatomopathologique du système nerveux chez un malade ayant succombé à une méningo-encéphalite compliquant une mononucléose infectieuse. De tels renseignements sont rarement obtenus, du fait même de l'habituelle bénignité de la maladie, même dans ses formes neurologiques.

DOLGOPOL fait état d'œdème et d'hypérémie des méninges et au

niveau du cerveau, d'œdème périvasculaire et parfois aussi péri-cellulaire ; d'altérations dégénératives dans la plupart des cellules ganglionnaires des troisième et quatrième paire, et aussi des cellules de Purkinje.

Au niveau de la moëlle, chez ce même malade mort de méningo-encéphalite, on trouve des hémorragies périvasculaires pénétrant dans le tissu nerveux voisin des cornes postérieures et antérieures. Il n'existait ni dégénérescence myélinique, ni neuronophagie, ni infiltration des nerfs rachidiens.

PETERS a lui aussi pu étudier les lésions survenues au niveau du système nerveux dans deux cas de syndrome de Guillain Barré de la mononucléose infectieuse. Cet auteur décrit des lésions diffuses d'encéphalite, de polyradiculinévrite, un engorgement des vaisseaux des leptoméniges, des plexus choroïdes, du cervelet, du bulbe ; il note des pétéchies et de petites hémorragies dans la région de l'hippocampe, et enfin des infiltrats périvasculaires à mononucléaires.

Les descriptions anatomopathologiques de ALLEN et KELLMER sont particulièrement intéressantes, puisqu'elles concernent un cas de mononucléose infectieuse non compliquée de syndromes neurologiques ; mais le malade devait trouver une mort accidentelle un mois plus tard. Malgré l'absence de symptomatologie neurologique, on a trouvé dans une artère cérébrale une importante infiltration péri-

vasculaire constituée par des cellules mononuclées, en majorité de type lymphomonocytoïdes. Or ces lésions correspondent aux aspects spécifiques trouvés dans les encéphalites virales.

Il semble donc que la mononucléose infectieuse atteigne l'ensemble des organes, en y déterminant des infiltrations périvasculaires trouvées aussi bien dans la peau que dans la musculature, le rein, le foie, la rate, le myocarde, et également le névraxe. Au niveau du système nerveux central, les lésions histologiques apparaissent plus fréquentes que l'examen clinique seul ne le laisse supposer.

Quant au caractère de ces lésions neurologiques de la M.I. elles paraissent pouvoir être dégénératives, vasculaires, inflammatoires.



V — PATHOGENIE

P. LEPINE a consacré à l'épidémiologie et à la virologie de la mononucléose infectieuse des recherches étendues et récentes, d'où il ressort que le virus de la M.I. est certainement présent dans la salive des malades, mais aussi dans celle des porteurs sains : ainsi ces derniers étant certainement nombreux, étant donné la fréquence des infections inapparentes. GIACARDY a souligné la fréquence des cas de M.I. cliniquement muette constatée depuis un an dans un centre hospitalier et dans la population de la ville de Tarbes : entre Octobre 1959 et début 1961, on a découvert chez 900 sujets une monocytose importante dépourvue de tout contexte clinique ou biologique particulier, permettant de la rattacher soit à la mononucléose infectieuse, soit à une autre infection individualisée, soit encore à des causes telluriques, hydriques ou autres. L'enquête a été systématiquement conduite chez 2.200 personnes, malades hospitalisés, personnel du

centre hospitalier, donneurs de sang, éléments divers de la population.

Le virus causal de la M.I. paraît être fragile, et relativement rapidement détruit, puisque dans la plupart des cas étudiés par P. LEPINE, un contact étroit de muqueuse à muqueuse permettant l'échange de salive est nécessaire pour réaliser l'infection ; celle-ci survient après une incubation qui s'avère être en moyenne de 45 jours, avec des limites extrêmes de 30 jours au moins, de 60 jours au plus.

Ajoutons encore avec Jean BERNARD qu'il existe des formes familiales de mononucléose infectieuse, J. BERNARD a en effet étudié six familles dont plusieurs membres, deux ou trois, ont à plusieurs années de distance été atteints de mononucléose infectieuse. Il s'agissait de malades proches parents entre eux, un père et deux de ses enfants, des sœurs, une tante et une nièce. L'intervalle de temps écoulé entre deux mononucléoses infectieuses familiales a varié entre un et vingt quatre ans. Il est possible qu'il s'agisse d'une prédisposition familiale génétiquement transmise.

En fait, les arguments en faveur d'une étiologie virale de la M.I. sont essentiellement d'ordre épidémiologique. Les expériences de transmission, chez l'homme, chez le singe ont donné des résultats inconstants, variables d'un auteur à l'autre et elles se heurtent à deux facteurs encore mal élucidés : l'agent infectieux, vraisemblablement

très fragile, l'hôte dont on ignore les possibilités de résistance. Les techniques virologiques actuelles n'ont pas encore permis l'isolement de l'agent pathogène responsable, et l'étiologie de la M.I. reste indéterminée.

Il n'est pas impossible que cet agent étiologique de la M.I. connaisse des relations avec les rickettsioses et l'on a déjà invoqué une étiologie rickettsienne devant un syndrome de mononucléose infectieuse. MISA0 a isolé en 1954 du sang d'un convalescent de M.I. un agent appelé R. Sennetsu qui réalise un syndrome très proche de l'affection qui nous occupe. Toutefois, l'identité des agents pathogènes n'est pas totale, puisqu'il n'y a pas agglutination sérique croisée ni immunisation croisée. En Europe Occidentale, il semble bien que la M.I. relève d'un facteur qui n'est pas une Rickettsis ; mais dans ces pays il existe un syndrome pseudo-mononucléotique dans lequel la réaction de Paul et Bunnell est négative.

En ce qui concerne plus particulièrement les formes neurologiques de la M.I. on peut se demander quelle est la pathogénie de ces lésions, c'est-à-dire le mécanisme de ce neurotropisme de l'agent pathogène responsable de la maladie. VAN DEN BERGH avait réussi à reproduire la maladie chez le *Macacus Rhesus*, avec ses caractéristiques hématologiques et sérologiques, en utilisant du sang prélevé

chez un enfant atteint de mononucléose infectieuse bénigne, avec angine. SOHIER, LEPINE, ont réussi le passage de la maladie du singe à l'homme, avec positivité de la réaction de Paul et Bunnell au seizième jour, et mononucléose sanguine à 59 pour 100. La séro-réaction était redevenue négative au 64^e jour et la formule sanguine était alors à nouveau normale.

L'existence d'un virus filtrant paraît donc des plus probables. De plus, cette hypothèse virale s'accorde bien avec le polymorphisme anatomoclinique constaté dans la mononucléose infectieuse, puisqu'il est également observé dans la plupart des viroses actuellement connues.

Reste à préciser le mécanisme par lequel cette infection virale s'attaque au système nerveux central et périphérique. On pouvait admettre, et certains auteurs n'y ont pas manqué, que la méningo-encéphalite de la M.I. pouvait ne pas être provoquée par le virus de la M.I. mais par un autre germe pathogène, encéphalotrope celui-là, dont l'activité ne pourrait se manifester qu'à la faveur d'une moindre résistance du terrain. Ce fléchissement de la résistance pourrait être dû à l'action du virus de la M.I. ou à toute autre cause. Par contre, une explication pathogénique simple est fournie par ARNOULD, par KISSEL, pour la survenue des déterminations nerveuses de la M.I. :

— le virus agirait directement lui-même, en réalisant au niveau du névraxe des infiltrats cellulaires mononucléaires comme il en provoque au niveau d'autres tissus et organes. Une expérience de PRICK est particulièrement intéressante à cet égard.

Cet auteur a prélevé chez un jeune malade ayant eu une méningo-encéphalite de la M.I. du liquide céphalo-rachidien dont il a vérifié la stérilité bactériologique. Puis il l'a inoculé par voie intraveineuse à un singe jeune. Au bout d'un mois environ, la leucocytose commença à s'élever pour atteindre bientôt un taux de 11.000 avec 85 pour 100 de mononucléaires, tandis que la réaction de Paul et Bunnell passe de 1/64 à 1/1024, titre conservé pendant une quinzaine de jours. Cependant rien ne vient prouver dans cette expérience que le virus de la M.I. a agi directement sur le névraxe. On a alors fait intervenir une théorie allergique (LIBRACHT & MILLER) selon laquelle l'encéphalite exprimerait au niveau du parenchyme cérébral et médullaire, un conflit antigène-anticorps, comme cela se produit dans l'exanthème du revêtement cutané. Si le virus — qui n'a d'ailleurs pas encore été isolé ni identifié — n'a donc jamais été trouvé dans le tissu nerveux, par contre HOLLISTER et ses Collaborateurs ont mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien des lymphocytes atypiques ; par ailleurs SILBERSTEIN, dès 1948, a trouvé chez les malades atteints de mononucléose infectieuse, des « anticorps hétérophiles

dans le liquide céphalo-rachidien» de ces sujets. Conflit antigène-anticorps, s'exprimant par une encéphalite, la théorie est intéressante depuis que HALPERN a donné à certaines affections neurologiques démyélinisantes un fondement allergique. Les rechutes de la forme neurologique de la M.I. relèveraient non pas de l'atteinte des mêmes localisations par le virus, mais de phénomènes de sensibilisation...

A vrai dire, si ces diverses théories sont séduisantes, aucune n'est encore démontrée comme réelle.

L'origine virale des lésions nerveuses reste donc obscure ; mais une autre question se pose alors, celle de l'origine des mononucléaires parfois constatés dans la névrose. On peut admettre qu'il s'agit d'éléments immigrés du sang, franchissant la barrière hémato-encéphalique, mais aussi bien qu'il s'agit d'éléments cellulaires constitués in situ. On ignore encore quelle est exactement la généalogie des lymphocytes de la mononucléose infectieuse ; DOWNEY pense qu'il s'agit d'une filiation des formes lymphatiques pathologiques de la M.I. aux dépens du réticulum, au niveau des ganglions ; on arriverait ainsi à penser que ces éléments cellulaires naissent bien sur place, dans la névraxe, c'est-à-dire à partir des éléments du système réticulo - endothélial.

Les virus lymphotropes responsables d'autres infections, rubéole,

hépatite épidémique, comme aussi de la mononucléose infectieuse, paraissent bien, puisque ces maladies peuvent toutes comporter des complications neurologiques, posséder également des affinités neurotropes en même temps que lymphotropes. Mise à part l'hépatite épidémique, dans laquelle le virus pathogène semble électivement hépatotrope, les autres affections peuvent en effet comporter simultanément une modification de la formule blanche et des phénomènes cliniques neurologiques, tant centraux que périphériques. Le mécanisme pathogénique demeure donc obscur, mais il n'est pas réservé à la seule mononucléose infectieuse, et il se retrouve en particulier dans la rubéole ; où l'atteinte lymphotrope se double éventuellement de manifestations résultant d'un neurotropisme. Les encéphalites des maladies éruptives rentrent dans ce cadre.



VI — *DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL*

Le diagnostic de la mononucléose infectieuse dispose de plusieurs techniques, dont une réaction sérologique spécifique, celle de Paul et Bunnel. Mais on peut reprocher à cette séroration :

— d'être relativement tardive, vers le quinzième jour de la maladie, et assez fugace ;

— de pouvoir être négative alors que tous les autres signes sont bien en faveur de la mononucléose infectieuse.

Or dans le cas des formes nerveuses, nous avons vu que les manifestations centrales ou périphériques pouvaient précéder la M.I. c'est-à-dire se produire à un moment où l'on interrogerait vainement la sérologie ; et précisément c'est du fait de l'absence de l'angine, des adénopathies, qu'on risque de méconnaître le diagnostic étiologique des syndromes neurologiques observés. Il n'est par contre pas

du tout difficile d'invoquer une M.I. récente ou en évolution pour expliquer l'actuelle symptomatologie neurologique.

Il nous faut donc considérer :

— les éléments du diagnostic positif de M.I. présents et utilisables dans un nombre restreint de cas de formes nerveuses et précisément dans celles qui offrent le moins de difficultés diagnostiques ;

— les éléments susceptibles, parmi de nombreuses formes étiologiques de méningites et méningo-encéphalites, d'orienter le diagnostic vers les manifestations neurologiques de la M.I.

Puisque certaines formes neurologiques de M.I. évoluent sans que jamais ne se constitue le syndrome classique d'adénopathies, angine, hépatosplénomégalie, voire même mononucléose sanguine ; c'est à la seule sérologie de nous renseigner. La réaction de Paul et Bunnel est suffisamment spécifique, encore que ne devenant positive qu'avec un certain décalage sur les événements cliniques, et ne le demeurant souvent que peu de temps. TOMSICK vient de proposer une réaction qui étudie cinq dilutions de sérum, du I/12 au U/192 pour déceler l'agglutinine par les globules rouges trypsinés de bœuf. Malheureusement la réaction apparaît un peu moins sensible que celle de Paul-Bunnel. La technique rapide sur lame proposée par LOVRIC est sans doute plus intéressante car elle révèle en même

temps la présence d'autres anticorps hétérophiles, évitant le recours à la réaction d'absorption spécifique. WOLNER avait montré que la papaïne inactive spécifiquement les récepteurs des anticorps de la M.I. des hématies de mouton. Ces hématies, traitées par cet enzyme et utilisées comparativement aux hématies non traitées évitaient le recours aux méthodes d'absorption différentielle. LOVRIC utilise des globules de mouton provenant d'un sang défibriné un à six jours après la saignée de l'animal. Les globules sont lavés dans une solution saline isotonique, et on prépare avec eux des suspensions de 2 et 20 pour 100. On prépare par ailleurs une solution de papaïne diluée à parties égales avec une solution tampon de :

chlorure de sodium	9
phosphate disodique	1,36
phosphate monosodique 2h20	0,24
eau distillée Q.S. pour	1000 ml.

La dilution finale contient un enzyme 1/200 à pH 6,7.

Le sérum recueilli par centrifugation est inactivé trente minutes à + 56°.

La réaction sur lame procède comme suit :

Une goutte de la suspension de globules de mouton à 20% est placée à chaque extrémité d'une lame propre et sèche. Une goutte de la solution de papaïne est ajoutée à l'une et une goutte de solution saline isotonique à l'autre. On laisse reposer trois minutes. On ajoute une goutte de sérum à chaque suspension d'hématies de mouton, on déclenche le chronographe. On agite légèrement la lame et on arrête le chronographe au moment où l'on observe une agglutination macroscopique.

Il semble bien que l'emploi d'hématies de mouton papainés rende la réaction plus spécifique pour la mononucléose infectieuse.

BENAZET propose dans un tout ordre d'idées, de recourir à la ponction-biopsie du foie dans les formes atypiques de mononucléose infectieuse. Cet auteur énumère en ces termes les caractères sur lesquels se fonde le diagnostic de M.I. :

- 1 — Notions épidémiologiques : affection rare en France, plus fréquente dans les pays anglo-saxons ;
- 2 — Clinique : angine, adénopathies multiples, splénomégalie avec hépatomégalie fréquente, fièvre, asthénie ;
- 3 — Hématologie : leucocytose modérée en général, avec lymphomonocytose importante et présence de lymphocytes anormaux, les virocytes de LEIBOWITZ ;
- 4 — Sérologie : positivité de la réaction d'agglutination de Paul et Bunnell Davidsohn ;
- 5 — Histologie : la ponction-biopsie du foie montre des lésions mésenchymateuses très importantes, caractérisées par une infiltration histio-lymphocytaire dense des espaces portes, et des capillaires, accompagnée de nodules inflammatoires intralobulaires, les lésions parenchymateuses étant minimales ou nulles.

Ce critère histopathologique peut être nécessaire, dans les formes atypiques, pour distinguer certaines M.I. de certaines hépatites infectieuses à virus.

Mais puisque le diagnostic positif de mononucléose infectieuse risque d'être postérieur à la réalisation du syndrome neurologique, c'est donc sur celui-ci que devront se fonder les caractéristiques en particulier différentielles susceptibles de donner aux signes méningés ou encéphalitiques, aux phénomènes radiculaires, l'étiologie dont ils relèvent.

Quels sont alors les aspects neurologiques centraux de la mononucléose infectieuse, susceptibles de faire penser à cette cause particulière du syndrome neurologique observé ?

Nous avons dit que dans l'éventualité d'une angine associée à une réaction mononucléaire sanguine et à un syndrome méningitique ou encéphalitique actuel ou retardé ne pose pratiquement pas de problèmes diagnostiques différentiels. Par contre lorsque la méningite, la méningo-encéphalite, la paralysie périphérique, apparaissent isolées ou antérieures à la M.I. il y a lieu d'écarter :

la méningite tuberculeuse, la méningite endothélio-leucocytaire multirécurrente bénigne de MOLLARET, puisque au moins théorique-

ment la M.I. ne connaît pas de récurrence (toutefois quelques cas paraissent prouver le contraire, dans la mesure où ils ne constituent pas des diagnostics erronés) ; et aussi la poliomyélite, la spirochétose ictéro-hémorragique, le zona, la parotidite épidémique, la rubéole, la fièvre de Queensland, l'encéphalite épidémique ; en un mot, les méningites et méningo-encéphalites à liquide clair.

RENTCHNIK écrivait récemment : « Il est certain que l'esprit des cliniciens n'est pas suffisamment orienté vers la forme nerveuse de la mononucléose infectieuse ». Il faut demander devant tout syndrome méningé, encéphalitique ou périphérique qui ne fait pas la preuve de son étiologie, une formule hématologique complète, une séro-réaction de Paul et Bunnell répétée au cours de l'évolution, avant de mettre en œuvre un traitement par voie générale et plus encore par voie intra-rachidienne.

La formule liquidienne n'est pas décisive dans la M.I. Dans la méningite tuberculeuse, l'abaissement du taux des chlorures a été parfois considéré comme pathognomonique, mais on l'a parfois aussi signalé dans les formes neurologiques de la M.I.

Dans une revue d'ensemble des méningites à virus, R. CLEMENT envisageait les diagnostics différentiels suivants :

— méningite ourlienne, de diagnostic facile et les oreillons patents, difficile à affirmer dans le cas contraire ; il faut alors rechercher des notions de contagé, et mettre en œuvre les tests biologiques proposés y compris le dosage de l'amylasémie ;

— *méningite lymphocytaire à virus d'Armstrong*, observée en petites épidémies à l'automne et au printemps, dominée par la céphalée, laquelle cède à la ponction lombaire. Mais elle s'accompagne aussi dans d'autres cas par des signes broncho-pulmonaires, ou infectieux généraux ; le laboratoire est décisif ;

— méningite endothélio-leucocytaire multirécurrenle de Mollaret, dont nous avons déjà parlé : ici le L.C.R. est louche moiré, avec dissociation cyto-albuminique ; l'évolution est récidivante de façon caractéristique ;

— méningite herpétique, dont l'origine est prouvée par l'inoculation du L.C.R. à la cornée du lapin ;

— méningite à virus coxsackie de Bornholm, dans laquelle les anticorps apparaissent en une semaine et persistent deux mois (LEPINE) ;

— méningite grippale ;

— méningite de la lymphocytose infectieuse aigue de Carl SMITH ;

— méningite lymphocytaire curable, saisonnière, spontanément

régressive en deux à quatre semaines ;

— méningite à virus de Heine-Medin, en elle-même bénigne, mais pouvant évidemment annoncer les paralysies poliomyélitiques ;

— réaction méningée du zona ;

— méningite des encéphalites épidémiques ;

— méningites par virus de la lymphogranulomatose vénérienne mais surtout par virus de la maladie des griffes du chat ;

— méningite à virus de l'hépatite épidémique, où peut intervenir utilement la ponction-biopsie du foie ;

— toxoplasmose enfin.

Seule l'aide du laboratoire permettra d'écarter la tuberculose, et d'éliminer les leptospiroses, la syphilis, les parasitoses.



VII — TRAITEMENT

Il est doublement difficile de proposer un traitement actif et judicieux :

— lorsqu'il s'agit d'une affection spontanément curable sans séquelles ;

— lorsque l'étiologie du syndrome n'est pas nécessairement connue au moment où précisément intervient la décision thérapeutique.

On comprend alors la prudence et même l'abstention préconisées par la plupart des auteurs. Pourtant certains ont proposé d'agir et sur la réaction inflammatoire des séreuses en recourant à la corticothérapie systématique des mononucléoses infectieuses ; mais des auteurs pensent que cette hormonothérapie n'est pas étrangère à l'apparition du syndrome neurologique. On ne saisit pas très bien le processus pathogénique, d'autant plus que la plupart des syndromes neurologiques de la M.I. sont intervenus en dehors de toute corticothérapie.

Plus logique est l'action sur le virus, et dans ce cas, l'auroéomy-

cine semble indiquée. On l'a même utilisée à doses massives avec de rapides résultats. Le reste du traitement est symptomatique, et abstentionniste, surtout si le diagnostic reste hésitant.



VIII — *CONCLUSIONS*

I — La mononucléose infectieuse semble gagner en fréquence et il semble nécessaire, en particulier en pédiatrie, de mieux connaître le polymorphisme de ses expressions cliniques. Parmi celles-ci, les formes neurologiques ont d'autant plus d'importance que leur bénignité n'est pas constante, et que leur diagnostic étiologique tardif ou incertain risque de faire prendre des décisions thérapeutiques inopportunes, voire nocives.

II — Nous avons donc envisagé les formes centrales, dominées par un syndrome méningé ou encéphalitique pur, plus souvent par des manifestations méningo-encéphalitiques complexes ; les formes à retentissement périphérique, polyradiculonévrite de Guillain-Barré, névrite isolée, optique, faciale.

III — Les documents anatomopathologiques sont rares du fait de l'habituelle bénignité de la complication, le mécanisme pathogénique,

action directe du virus, réaction allergique, intervention favorisée d'un autre agent pathogène, reste controversé en ce qui concerne le neurotropisme d'un virus notoirement lymphotrope.

IV — Le diagnostic positif et différentiel des formes neurologiques de la mononucléose infectieuse doit faire appel aux ressources du Laboratoire, réaction de Paul et Bunnell, assez tardive, parfois négative, toujours fugace, et surtout aux moyens d'éliminer les autres étiologies possibles, en particulier la tuberculose. De nouvelles réactions sur lame ont été proposées qui ne semblent pas beaucoup plus sensibles que les moyens classiques.

V — Quant au traitement, il sera plutôt symptomatique et mieux vaut s'abstenir jusqu'à ce qu'un diagnostic certain soit établi. La corticothérapie a paru utile aux uns, néfaste aux autres ; l'auréomycine reste le seul moyen d'action contre un virus qui, non encore isolé, n'a pas encore livré ses caractéristiques.



Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN-MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : JEAN ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

L. AMANN

Paralysie faciale périphérique unilatérale de Bell dans la mononucléose infectieuse (diagnostic différentiel de la maladie de Pfeiffer).

Munch. Med. Woch CI P.270-271, 14 fév. 1959.

J. ASHWORTH, S. A. MOTTO

Infectious mononucleosis complicated by bilateral papilloretinal edema. Report of case.

New Engl. Journ. Med. CCXXXVII pages 544-545,
9 octobre 1947.

F. BENAZET, R. SOHIER, R. FONTANGES

Intérêt de la ponction biopsie du foie pour le diagnostic des formes atypiques d'hépatite infectieuse et de mononucléose infectieuse.

Presse Méd. LXI pages 1506-1509, 18 nov. 1953.

N. A. BERCEL

The electroencephalogram in cerebral complications of infectious mononucleosis.

Journ. Nerv. Med. Dis. CVII page 537, 1948.

Infectious mononucleosis, encephalitis, epilepsy.

Am. Journ. Med. Sc. CCXXIV pages 667-672, déc. 1952.

M. BERGOUIGNAN

Les complications neuroméningées de la mononucléose infectieuse.

XVI^e Congr. Alién. Neurol. Fr. Niort, juil. 1950.

T. C. BERNSTEIN, H. G. WOLFF

Infectious mononucleosis with cerebral complications.

Ann. Int. Med. XXXIII pages 1120-1138, nov. 1950.

G. BICKEL, R. MACH

Les formes nerveuses de la mononucléose infectieuse.

Schweiz. Med. Woch, pages 938-941, 25 sept. 1948.

A. BLAUSTEIN, A. CACCAVO

Infectious mononucleosis complicated by bilateral papilloretinal edema. Report of a case.

Arch. Opht. XLIII p. 853-856, mai 1950.

H. BONNIN, M. BERGOUIGNAN

Méningo encéphalite curable avec coma passager au cours d'une mononucléose infectieuse.

Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris LXXII page 39,
9 janvier 1948.

TH. W. BONYNGE, K. O. VON HAGEN

Severe optic neuritis in infectious mononucleosis.

Journ. Am. Med. Assoc. CXLVIII pages 933-934,
15 mars 1952.

G. W. BRUYN, L. STRAATHOF

La méningite endothélio-leucocytaire multi-récurrente
bénigne de Mollaret.

Presse Med. LXIX p. 1741 et 1743 et 1785-1788,
30 septembre et 7 octobre 1961.

A. CHARRAT, R. CARRON

Deux observations de forme neurologique de la mononucléose
infectieuse.

Réun. Lyon. Ped. 28 octobre 1956.

R. CLEMENT

Méningites à virus.

Presse Méd. LXII pages 173-176, 3 fév. 1954.

T. J. COOGAN, D. L. MARTINSON

Neurological symptoms of infectious mononucleosis.

Illin. Med. J. LXXXVII p. 296, 1945.

N. E. CREATURO

Infectious mononucleosis and polyneuritis

(Guillain Barré's syndrome) case report with facial diplegia.

Journ. Am. Med. Assoc. CXLIII pages 234-236, 20 mai 1950.

J. S. CROWTHER

Glandular fever with neurological complication.

Brit. Med. J. XI page 775, 1951.

L. DAMADE

Mononucléose infectieuse et syndrome de Guillain Barré.
Journ. Med. Bord. I page 40, 1947.

J. DECOURT

Mononucléose infectieuse, forme prolongée hypersplénomégalique, manifestation pseudo-rhumatismale, épilepsie.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris XL p. 32, 1944.

V. B. DOLGOPOL

Infectious mononucleosis with neurological complications.
Report of a fatal case.
Arch. Int. Med. LXXXIII page 179, 1949.

P. E. DUCOMMUN

Les formes nerveuses de la mononucléose infectieuse,
Thèse de Genève 1949.

S. E. EPSTEIN, W. DAMESHEK

Involvement of central nervous system in a case of
glandular fever.
New Engl. Journ. Med. CCV pages 1238-1241,
24 décembre 1931.

A. EYQUEM

Une nouvelle réaction sérologique pour le diagnostic de la
mononucléose infectieuse.
Presse Méd. LXIX page 1028, 13 mai 1961.

A. FABRE

Une épreuve sur lame pour le diagnostic de la mononucléose infectieuse.

Presse Med. LXIX page 1028, 13 mai 1961.

M. J. FIESE

Guillain Barré syndrome in infectious mononucleosis.
Report of a case with recovery following administration
of cortisone.

Arch. Int. Med. XCII page 438-441, sept. 1953.

FONTAN, VERGER

La forme hyperalgique de la mononucléose infectieuse.

Soc. Med. Chir. Bordeaux, 19 novembre 1957.

M. J. FREEDMAN

Infectious mononucleosis with diffuse involvement of
nervous system. Report of a case.

Arch. Neurol. Psych. LXIX p. 49-54, janv. 1953.

E. P. FRENKEL

Meningoencephalitis in infectious mononucleosis.

Journ. Am. Med. Ass. CLXII p. 885-886, 27 octobre 1956.

A. GARDE-GIGNOUX

Manifestations neurologiques au cours de la mononucléose infectieuse.

Lyon Méd. CXCI page 73, 21 décembre 1953.

J. S. GARVIN

Infectious mononucleosis with Guillain Barré syndrome.

Journ. Am. Med. As. CLI p. 293-294, 24 janvier 1953.

S. D. GRAHAM

Infectious neuronitis complicating I.M.

US Nav. Med. Bull. XLIX p. 914-918, 1949.

O. GSELL

Meningitis serosa bei Pfeifferschem Drüsenfieber.

Deut. Med. Woch. LXIII page 1759, 1937.

L. E. HOLLISTER

Infectious mononucleosis of the central nervous system.

Demonstration of atypical lymphocytes in the cerebrospinal fluid.

Am. Journ. Med. XX p. 643-646, 1956.

W. HUBER

Beitrag zur Meningitis serosa bei Pfeiffer's schem Drüsenfieber,

Schweiz. Med. Woch. LXVIII p. 892, 1938.

A. H. JOHENSEN

Serious meningitis and infectious mononucleosis.

Acta Med. Scand. LXXVI page 269, 1931.

R. B. KALWANSHON

Coma in infectious mononucleosis.

New Engl. Journ. Med. CCXLVIII p. 12-14, 1953.

P. KISSEL, G. ARNOULD, P. LEVAL

Formes nerveuses de la mononucléose infectieuse.

Sem. des Hop. Paris XXVIII p. 387-390, 1952.

R. LAFON, R. LABAUGE

A propos des formes nerveuses de la M.I.

Soc. Fr. Neurol. 5 novembre 1959.

A. LEMIERRE, A. MORIN, M. ALISON

Graves accidents de suffocation dans deux cas de mononucléose infectieuse.

Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris LXIV p. 51, 1948.

P. LEPINE

Epidémiologie de la mononucléose infectieuse.

Soc. Fr. Hématol. 21 décembre 1960.

I. M. LIBRACHT

A case of acute meningo-encephalitis as complication of glandular fever.

Brit. Med. J. I page 956, 1952 et II p. 27, 3 juillet 1954.

M. LINQUETTE

Méningo-encéphalite au cours d'une M.I.

Soc. Méd. Nord. 25 sept. 1953.

LUST

Encéphalite et M.I.

Soc. Ped. 15 novembre 1949.

R. MEURILLON

Les accidents nerveux au cours de la M.I.

Thèse de Lille, 1954.

K. MOGHISSI

Les troubles nerveux dans la M.I.

Thèse de Genève, 1954.

P. MOUREN

Forme méningée de la M.I.

Comité Méd. Bouches du Rhône, 4 fév. 1949.

R. H. NAIZKE

Meningoencephalitis due to I.M.

Calf. Med. Journ. LXXI pages 343-344, nov. 1954.

C. H. PETERS

Neurologic complications et infectious mononucleosis with special reference to Guillain Barré syndrome.

Arch. Int. Med. LXXX page 366, 1947.

J. J. PIEL, H. E. THELANDER

Infectious mononucleosis of central nervous system with bilateral papilledema.

Journ. of Pediatrics XXXVII p. 661-665, oct. 1950.

J. J. PRICK

Complications neurologiques et psychiatriques de la mononucléose infectieuse et contribution au diagnostic différentiel

de la méningite lymphocytaire, de la méningite séreuse et
de la méningo-encéphalite.

Acta Neurol. Psych. LIII page 169, 1953.

M. RAFTERY

Infectious mononucleosis and Guillain Barré syndrome ;
report of three cases.

Arch. Int. Med. XCIII p. 246-253, Fév. 1954.

C. R. REAM

Infectious mononucleosis encephalitis. Case report.

Ann. Int. Med. XLI pages 1231-1236, décembre 1954.

P. RENTCHNIK

Les formes nerveuses de la mononucléose infectieuse.

Presse Med. LXIV p. 473-478 et 589-596, 14 et 28 mars 1956.

E. RESKE-WIELSEN

Mononucléose infectieuse compliquée de polyradiculonévrite,
évolution fatale.

Ugesk. Laeger CXVII p. 103-105, 27 janv. 1955.

J. K. SILBERSTEIN

Demonstration of heterophile antibodies in cerebrospinal
fluid from patients with infectious mononucleosis.

Journ. Lab. Clin. Med. XXXIII p. 1204-1206, octobre 1948.

J. L. SILVERSIDES

Neurological complications of infectious mononucleosis.

Canad. Med. As. Journ. LXIII p. 138-143, 1950.

W. SIMROCK, TH. ARNDT

Manifestations nerveuses et complications de la
mononucléose infectieuse.

Der Nervenarzt XXIII p. 361-364, 20 oct. 1952.

H. E. THELANDER, E. B. SHAW

Infectious mononucleosis with special reference to cerebral
complications.

Am. Journ. Dis. Child. LXI p. 1131-1145, juin 1941.

F. C. WALSH, C. M. POSER, S. CARTER

Infectious mononucleosis encephalitis.

Pediatrics XIII pages 536-543, Juin 1954.

J. WARTER

Manifestations neuroméningées de la mononucléose
infectieuse.

Soc. Sc. Med. Clermont-Ferrand, 25 mars 1945.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
<i>I</i> — INTRODUCTION	21
<i>II</i> — HISTORIQUE	27
<i>III</i> — CLINIQUE	33
<i>IV</i> — ANATOMOPATHOLOGIE	51
<i>V</i> — PATHOGENIE	59
<i>VI</i> — DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFERENTIEL	67
<i>VII</i> — TRAITEMENT	75
<i>VIII</i> — CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	81

Đã Kiểm-Duyệt

Số 2.029/H.Đ.K.D.T.Ư./P.I./X.B.

Saigon, Ngày 11 tháng 9 năm 1963

Chủ Tịch Hội-Đồng Kiểm-Duyệt

PHẠM-XUÂN-THÁI

Số 2.029/K.S.

KHÁN

K.B.C. 3168, Ngày 11 tháng 9 năm 1963

T.L. Thiệu-Tướng TRẦN-TỪ-OAI

Giám-Độc Nha Chiến-Tranh Tâm-Lý

Đại-Ủy VÕ-QUỐC-SU

